



## CASO CLÍNICO

### Transmisión entre humanos de *Mycobacterium bovis* en huésped inmunodeprimido. Presentación de un caso clínico

### Transmission between humans of *Mycobacterium bovis* in immunodepressed guest. Presentation of clinical case

*Autores:* Perea Rozas R, Carrasco Oliva S, Estrada Pastor MS, Olaverría Pujols M, Bravo Nieto JM, Vargas Hidalgo, T

*Sección de Neumología. Hospital General Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina. Toledo*

#### Resumen:

La transmisión entre humanos de *Mycobacterium bovis* es un hallazgo infrecuente que tiene mayor incidencia en hospedadores inmunodeprimidos por enfermedades como el SIDA o la toma de fármacos dirigidos contra el sistema inmune, como son los fármacos biológicos anti-TNF.

En este trabajo describimos el caso de una mujer de 33 años con antecedentes personales de espondilitis anquilosante en tratamiento con adalimumab (Humira®) que ingresa en el Servicio de Neumología por un cuadro de infección de vías respiratorias bajas, que resulta deberse a enfermedad tuberculosa por *M. bovis* tras un contacto con otro paciente. Ante la persistencia de fiebre se descubre afectación del SNC con lesiones en cerebelo y hemisferios cerebrales secundarios al proceso infeccioso. A los tres meses del inicio del tratamiento el patrón miliar se había resuelto y la paciente no presentaba clínica respiratoria alguna.

En el caso comentado resulta interesante la importante inmunosupresión que producen los tratamientos biológicos y la aparición de infecciones oportunistas cada vez más frecuentemente asociadas a dichos fármacos. También invita a reflexionar sobre la importancia de una correcta anamnesis.

**Palabras clave:** *Mycobacterium bovis*; adalimumab; inmunosupresión; tuberculosis miliar.

#### Resume:

The transmission between humans of *Mycobacterium bovis* is an infrequent finding that has a higher incidence in immunosuppressed hosts for diseases such as AIDS or the taking of drugs directed against the immune system, such as biological anti-TNF drugs.

In this work we describe the case of a 33-year-old woman with a personal history of Ankylosing Spondylitis in treatment with Adalimumab (Humira®) who enters the Pulmonology Department due to a picture of lower respiratory tract infection, which is due to tuberculosis disease due to *M. bovis*, after contact with another patient. Faced with the persistence of fever, CNS involvement is discovered with lesions in the cerebellum and cerebral hemispheres secondary to the infectious process. Three months after the start of the treatment, the military pattern had resolved and the patient had no respiratory symptoms.

The case mentioned is interesting because the important immunosuppression produced by biological treatments and the appearance of opportunistic infections increasingly associated with these drugs. It also invites reflection on the importance of a correct history.

**Keywords:** *Mycobacterium bovis*; adalimumab; immunosuppression; military tuberculosis.

### Introducción:

*Mycobacterium bovis* forma parte del complejo *M. tuberculosis* y es responsable de enfermedad tuberculosa en ganado, perros, gatos y humanos, entre otros. Se estima que *M. bovis* es responsable de aproximadamente un 3% de los casos de tuberculosis en el mundo, existiendo una correlación entre la erradicación de la tuberculosis en el ganado y la pasteurización de la leche.

En humanos, cuando la vía de transmisión es por inhalación de aerosoles, la infección primaria ocurrirá en el pulmón con ocasional diseminación a órganos distan-

tes, dando lugar a un síndrome pseudogripal que puede progresar a un cuadro de tos productiva, fatiga y dolor torácico. Cuando la vía de transmisión es la ingestión o manipulación de leche no pasteurizada, son más frecuentes la linfadenopatía cervical (escrófula) y lesiones intestinales o cutáneas (eritema nodoso). El carácter relativamente microaerófilo de *M. bovis* contrasta con el aerobio de *M. tuberculosis*, de manera que se asocia con mayor frecuencia con formas extrapulmonares. La transmisión interhumana es rara, sin embargo, la virulencia en estos casos puede ser mayor dependiendo de la respuesta inmune del hospedador; si está inmunodeprimido por el

VIH o fármacos, la enfermedad por *M. bovis* puede ser más frecuente.

El diagnóstico se establece según la clínica, observación directa de bacilos ácido-alcohol resistentes en muestras del lugar de infección y aislamiento en cultivo, todo ello teniendo en cuenta la epidemiología de la región. Las pruebas bioquímicas nos ayudarán a distinguir a *M. bovis* de *M. tuberculosis*, por ser negativas las pruebas de producción de niacina y de reducción de nitratos, también las técnicas de biología molecular como la PCR nos podrán servir de herramienta diagnóstica.

En cuanto al tratamiento, se recomienda tratar la infección por *M. bovis* con cuatro antituberculosos: isoniazida, rifampicina, estreptomycin y etambutol. Es característico de *M. bovis* la resistencia a la pirazinamida, lo cual hace fundamental un diagnóstico microbiológico de certeza<sup>1-4</sup>.

En relación al caso que nos ocupa, conviene señalar el aumento de la incidencia de la tuberculosis extrapulmonar en los pacientes inmunocomprometidos, con enfermedad crónica o diabetes mellitus. Entre las manifestaciones más frecuentes de la diseminación hematogena de la tuberculosis miliar se encuentran la afectación ganglionar en forma de linfadenopatía cervical, tuberculosis ósteoarticular, como la enfermedad de Pott, tuberculosis intestinal con afectación ileocecal, afectación del SNC con meningitis subaguda, abscesos cerebrales y lesión de otros órganos como genitales, laringe, tracto urinario, ojos y piel.

### Observación clínica:

Presentamos el caso de una mujer de 33 años, exfumadora desde hace 4 años de 6 cigarrillos diarios, con antecedentes personales de espondilitis anquilosante en tratamiento con adalimumab (Humira®) desde el 02/06/2016 de forma concomitante con metotrexate (abandonado en septiembre de 2017), que ingresa por disnea, astenia y fiebre en el Servicio de Neumología el 21/05/2018.

A finales de marzo de 2018 fue diagnosticada de un cuadro de amigdalitis aguda y, ante la ausencia de mejoría y persistencia de la fiebre con amoxicilina-clavulánico, acudió al Servicio de Urgencias, donde se le pautó levofloxacino. Tras esta última visita quedó afebril y con mejoría clínica hasta el día anterior al ingreso en mayo, en el que ya refiere un cuadro febril de 38°C con astenia, importante malestar general, dolor torácico con autoescucha de sibilantes y pérdida de 7-8 kg desde el inicio del cuadro. En esta segunda visita a urgencias se objetiva un patrón intersticial pseudonodular bilateral (Figura 1), sin alteraciones significativas en hemograma, bioquímica, coagulación o gasometría arterial basal.

Los primeros días del ingreso se profundiza en la anamnesis y se descubre un dato determinante: la paciente ha estado en contacto directo con un paciente diagnosticado de enfermedad tuberculosa por *Mycobacterium bovis*. Se realiza broncoscopia para lavado broncoalveolar (BAL), biopsia transbronquial, extracción de muestra para cuantiferón y hemocultivos para micobacterias.

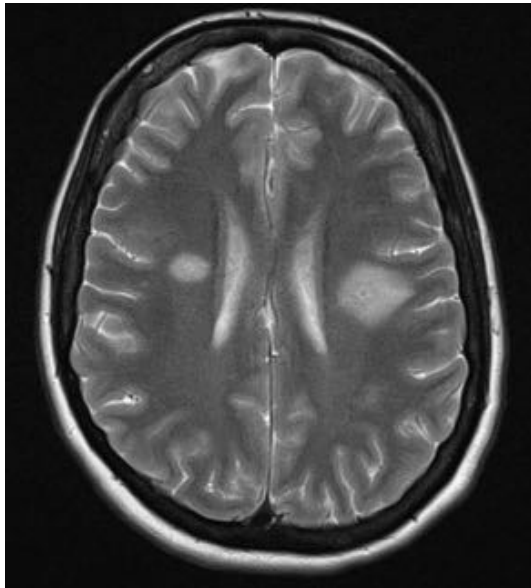
Además se solicitan interconsultas a oftalmología y ginecología para valorar afectación sistémica.



Figura 1. Radiografía de tórax: patrón pseudonodular bilateral

Teniendo en cuenta el antecedente de la toma de anti-TNF, el patrón pseudonodular bilateral, la fiebre persistente refractaria a pesar de tratamiento antibiótico estándar y el contacto con tuberculosis bacilífera, se consideran elevadas posibilidades de tuberculosis miliar. Una vez recogidas las muestras, se decide iniciar tratamiento con rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol (Rimstar®). Las pruebas arrojaron los siguientes datos:

- **BAL:** 201 leucocitos (1% PMN, 99% MN), PCR de micobacterias negativa.
  - **BTBs (microbiología):** GRAM y aerobio negativo. Aislamiento de *S. Mitis/Oralis* (contaminación). Cultivo LW positivo.
  - **BTBs (AP):** parénquima pulmonar sin granulomas.
  - **BAS (AP):** se informa verbalmente como imágenes sospechosas de *Pneumocystis*.
  - **Quantiferón:** positivo.
  - **Controles analíticos sucesivos:** únicamente destaca una anemia microcítica con Hb. 11.5 y VCM 76.
  - **Ecocardiograma:** VI no dilatado ni hipertrófico, FEVI global preservada, no valvulopatías, VD normofuncionante, mínimo despegamiento pericárdico.
  - **TAC abdómino-pélvico:** hepatoesplenomegalia sin LOES.
  - **Valoración oftalmológica y ginecológica:** Sin hallazgos.
- A pesar del inicio del tratamiento antituberculoso la paciente presentó picos febriles prácticamente diarios y febrícula mantenida, por este motivo se amplió el estudio a nivel cerebral con los siguientes resultados:
- **TAC de cráneo:** área hipodensa temporal izquierda. Se recomienda RMN cerebral.
  - **RM cerebral:** lesiones intraaxiales supra e infratentoriales milimétricas en ambos hemisferios cerebelosos y en ambas coronas radiadas, parietal izquierda y frontal derecha con edema perilesional hiperintenso en T2 y realce en anillo tras CIV, que, dados los antecedentes, pueden corresponder a proceso infeccioso de SNC (tuberculosis, cisticercosis) (Figura 2).



**Figura 2.** RM cerebral con múltiples lesiones intraaxiales

Se comentan los resultados con el Servicio de Neurología y se decide iniciar tratamiento esteroideo, profilaxis anticonvulsionante y albendazol por sospecha de neurocisticercosis asociada.

La paciente queda afebril y el 14/06/2018 es dada de alta por su favorable evolución clínica. El 26 de julio se suspende Rimstar® y se inicia Rifinah® (isoniazida y rifampicina). El 30 de agosto se confirma infección por *M. bovis* resistente a pirazinamida.

En la última revisión en consulta el 15 de enero de 2019 la paciente muestra ausencia de sintomatología respiratoria y una radiografía de tórax sin hallazgos, por lo que se considera una evolución favorable de la enfermedad. Se prevé completar un año de tratamiento antituberculoso.

### Discusión:

La incidencia de la transmisión entre humanos de *M. bovis* es relativamente pequeña en relación con *M. tuberculosis*. Sin embargo, en nuestro trabajo presentamos un caso clínico en el que la paciente se encuentra inmunodeprimida por la toma de adalimumab como parte del tratamiento para la espondilitis anquilosante y, como consecuencia, es más susceptible de adquirir la enfermedad. El empleo reciente de los anti-TNF y otros fármacos biológicos ha supuesto la aparición de nuevos casos de infecciones oportunistas, entre las que se encuentran las micobacterias del complejo *M. tuberculosis*.

Este trabajo invita a reflexionar sobre la importancia de un seguimiento exhaustivo de los pacientes que inician este tipo de tratamientos para evitar que progresen infecciones potencialmente letales. Siempre debemos

tener en consideración enfermedades más atípicas que en circunstancias normales no entrarían en el diagnóstico diferencial.

Con respecto a las pruebas necesarias para descartar infección por *M. tuberculosis* en pacientes inmunocomprometidos, varios estudios demuestran la eficacia de la prueba cutánea de tuberculina junto con la IGRA para su detección, recomendando en ocasiones la integración de ambas pruebas para el diagnóstico y así evitar la progresión a enfermedad activa<sup>5</sup>.

También pone de manifiesto que una anamnesis exhaustiva es fundamental para el diagnóstico. Mediante una entrevista adecuada se ha conseguido descubrir a un contacto ya conocido por el Servicio de Neumología que muy probablemente haya sido fuente de contagio para la paciente. La posibilidad de relación con personas infectadas por tuberculosis debe estar siempre contemplada en pacientes con patología respiratoria grave.

En el caso concreto del *M. bovis*, es interesante que lo tengamos en cuenta cuando el paciente se encuentra en un entorno rural por la posibilidad de que se haya adquirido por una mala vigilancia de la salud del ganado.

### Bibliografía:

1. Alain R. Rodríguez-Orozco. Reactivación de infección por *Mycobacterium bovis*, e inhibidores del factor de necrosis tumoral. El caso de México. Arch Bronconeumol. 2016;52(6):336-7.
2. Aymerich CP, Domínguez J, Ausina V. *Mycobacterium bovis*. Control de calidad SEIMC. Barcelona. Disponible en <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematizadas/micobacterias/Mbovis.pdf>.
3. Ernst D, Rana A, Baerlecken N, Puls F, Schmidt RE, Stoll M. Reactivation of tuberculosis with *Mycobacterium bovis* infection of the oral mucosa during immunosuppression. Dtsch Med Wochenschr. 2010 Jun;135(23):1179-81.
4. Ricardo De Rúa-domenech. Human *Mycobacterium bovis* infection in the United Kingdom: Incidence, risks, control measures and review of the zoonotic aspects of bovine tuberculosis. Tuberculosis (2006);44:77-109.
5. Casas S, Andreu A, Juanola X, Bordas X, Alcaide F, Moure R, et al. Diagnosis of tuberculosis infection by tuberculin skin test and a whole-blood interferon- $\gamma$  release assay in patients considered for anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy. Diagn Microbiol Infect Dis. 2011;71(1):57-65.